

Implicación y significado clínico de los mediadores inflamatorios en la aterogénesis

Jesús Gómez, M^a Teresa (de)*; San Román Montero, Jesús M^a *

*Departamento de Medicina y Cirugía, Universidad Rey Juan Carlos

La inflamación es considerada como la llave reguladora del proceso que vincula múltiples factores de riesgo de la aterosclerosis y sus complicaciones como la alteración de la biología arterial. Actúa en todas las fases de la aterogénesis, incluida la fase de trombosis.

La respuesta inflamatoria esta mediada por múltiples proteínas, citocinas y moléculas de adhesión celular. A continuación se detalla la implicación de cada una de estos elementos en la génesis de la placa de ateroma.

Proteína C Reactiva (PCR)

La PCR es una proteína plasmática formada por cinco subunidades idénticas de 21,500 daltons cada una. Fue descubierta en 1929 por Tillet y Francis en pacientes con infecciones por *Streptococo pneumoniae*[1].

Juega un papel clave en la respuesta inmunológica y es un marcador estable de inflamación sistémica, con una vida media de 19 horas.

La principal fuente de PCR es el hígado. Su producción parece estar regulada durante la fase aguda por diversas citoquinas como IL-6, IL-1 y TNF α . También es producida en el epitelio y macrófagos del tracto respiratorio, en el riñón y en las neuronas, y de forma más notable se localiza en la placa aterosclerótica, probablemente no como consecuencia del depósito de su forma circulante, sino debido a la producción local. Estudios recientes aportan evidencias respecto a la relación entre la producción de PCR y el tejido adiposo. *Ouchi et al.*[2] demostraron la expresión en el tejido humano adiposo, *Calabro et al.*[3] mostraron que la PCR es producida en los adipocitos pero no en los preadipocitos bajo estímulo inflamatorio (lipopolisacáridos, TNF- α y resistina). *Singh et al.*[4] han demostrado recientemente que la leptina puede inducir la expresión de PCR en las células del endotelio de las arterias coronarias humanas a través de la estimulación del receptor de leptina. *Inoue et al.* aportan estudios in vivo acerca de la producción de PCR en los vasos de la pared, en un grupo de pacientes con síndrome coronario agudo y otro con enfermedad coronaria estable donde midieron la concentración del gradiente translesional de PCR. Se observó una mayor concentración en los pacientes con síndrome coronario agudo y un incremento progresivo de este gradiente tras intervención coronaria percutánea, como resultado del daño de la pared vascular[5].

Intervención de la PCR en la aterosclerosis:

La PCR compromete la vasodilatación producida por el Oxido Nítrico (NO), disminuyendo la expresión y bioactividad de la oxido nítrico sintetasa endotelial y de las células musculares lisas[6, 7]. Esto favorece la disfuncionalidad del endotelio, fase inicial del proceso aterosclerótico.

En estudios experimentales in vitro se ha observado que la PCR induce tanto en las células endoteliales de la vena umbilical como en las células endoteliales de arterias coronarias humanas la expresión de ICAM, VCAM, E-selectina y MCP-1, moléculas implicadas en el reclutamiento de monocitos y su migración a través del endotelio[8].

La PCR también interactúa con la LDL, que atraviesa el endotelio y es oxidada por especies oxidativas locales (reactive oxidative species- ROS). Las LDL oxidadas estimulan las células endoteliales a la expresión de moléculas de adhesión. Los macrófagos reclutados a la íntima arterial se convierten en células espumosas al fagocitar LDL oxidadas. Estas células muestran tinción positiva para PCR, la cual se cree que es asumida vía macropinocitosis, en parte a consecuencia de la absorción de LDL opsonizadas con PCR[9]. La opsonización de las LDL por la PCR mejora la fagocitosis de lipoproteínas por parte de los macrófagos y puede estar implicada en la liberación de MCP-1[10]. Además la PCR induce la expresión de los receptores de las LDL oxidadas en las células endoteliales de las arterias coronarias humanas[11].

La PCR amplifica los eventos relacionados con el depósito de lípidos y su oxidación, induciendo la producción de ROS por parte de diversas células de la placa aterosclerótica, incluido macrófagos y células musculares lisas vasculares[12].

La PCR también interactúa con las HDL, en el sentido protector de aterosclerosis de estas lipoproteínas. En modelos in Vitro se ha observado que las HDL previene el aumento de producción de moléculas de adhesión de la superficie de las células endoteliales inducido por la PCR[13].

Las etapas siguientes incluyen la transición de la placa aterosclerótica de estría adiposa a una lesión más fibrosa. Las células fundamentales implicadas en esta etapa son las células musculares lisas vasculares, que se acumulan en la íntima y producen matriz extracelular. Diversos estudios sugieren un papel de modulación de la PCR en esta etapa. En particular, la PCR interactúa con las células musculares lisas de los vasos activando el factor kappa nuclear (NFκ B), induciendo la MCP-1, IL-6 y la expresión de oxido nítrico sintetasa[6].

Además la PCR dirige la acumulación de las células musculares lisas en la íntima del vaso[12].

Por lo tanto, a través de diversos efectos, la PCR contribuye a la perpetuación y amplificación de la inflamación y de la respuesta inmune. También, de forma indirecta, interviene en etapas antigénicas específicas de la respuesta inmune, a través del aumento de la producción de IL-12 por los macrófagos, con la subsecuente inducción de la diferenciación de los linfocitos CD4 y la producción de interferón gamma. El IFN- γ puede actuar sinérgicamente con la PCR en la promoción de la inflamación vascular[14, 15].

Una función biológica directa de la PCR durante la respuesta inmune innata es regular la activación del complemento, el cual está relacionado con la enfermedad cardiovascular, al estar localizados los factores del complemento junto con la PCR en la placa de ateroma. Concretamente la PCR se une a C1q iniciando la cascada del complemento que es implicada en la opsonización, en el reclutamiento de los leucocitos y en la apoptosis[16, 17].

La PCR actúa también en la desestabilización de la placa y su ruptura al interferir en la formación de la capa fibrosa, la activación de la cascada de la coagulación y la inducción de la apoptosis. La PCR induce la expresión del factor tisular (TF) a través del factor kappa[18], también afecta a la fibrinólisis al favorecer la producción de PAI-1 e inhibir el activador tisular del plasminógeno[19].

Además la PCR inhibe la angiogénesis tanto basal como estimulada, promoviendo la muerte de las células endoteliales al impedir la liberación del óxido nítrico y la disminución de la migración, adherencia y supervivencia de las células progenitoras del endotelio[20]. Estas células progenitoras del endotelio son fundamentales en la regeneración vascular.

La PCR puede también promover la apoptosis de las células musculares lisas de los vasos, que parece ser un paso clave en la progresión e inestabilidad de la placa.

PCR como factor de riesgo cardiovascular

Estas evidencias fisiopatológicas que vinculan la PCR con la aterosclerosis han llevado a realizar múltiples estudios para valorar su utilidad como factor de riesgo cardiovascular. En las últimas décadas más de 30 estudios epidemiológicos han demostrado que la PCR está asociada con un aumento del riesgo cardiovascular.

Entre las características más importantes que la convierten en un buen marcador inflamatorio se encuentran el ser muy estable analíticamente, el que sus niveles son independientes del sexo, la edad y la condición racial; que no hay variación diurna de sus niveles séricos, y que puede ser medida sin necesidad de estar en ayunas con el preparado comercial de alta sensibilidad (hs-CRP) capaz de detectar niveles inferiores a 0,3 mg/l.

PCR en prevención primaria

La primera vez que la hs-CRP fue utilizada como predictor cardiovascular fue descrito por Ridker et al en 1997[21]. En este estudio 543 hombres, aparentemente sanos fueron monitorizados durante 8 años acerca de la aparición de infarto de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular agudo (ACVA) o trombosis venosa. Los niveles basales de hs-CRP fueron más altos entre los varones que desarrollaron IAM o ACVA. El riesgo era estable durante largos periodos y era independiente de otros factores de riesgo.

Datos similares se obtuvieron en el “Estudio sobre la Salud de la mujer” (“Women’s Health Study”) [22] con un grupo de 28.263 mujeres postmenopáusicas, aparentemente sanas, en las que se midieron 4 marcadores inflamatorios: PCR, la proteína amiloide sérica A [23], la IL-6 y la ICAM-1. Los cuatro resultaron ser predictores de riesgo cardiovascular.

Resultados similares se obtuvieron del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities)[24], the Nurses’ Health Study, and Health Professionals Follow-up Studies[25], el estudio MONICA (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease)[26], the Reykjavik Health Study[27] y el Cardiovascular Health Study[28]. La PCR parece ser un predictor de eventos cardiovasculares más fuerte que el LDL y añade información pronóstica a la escala de riesgo de Framingham[29].

Múltiples estudios de cohorte indican que la hs-CRP añade información sobre riesgo cardiovascular en todos los niveles del síndrome metabólico y es predictiva de la aparición de diabetes tipo 2, que comparte procesos inflamatorios comunes con la aterosclerosis[30, 31].

Ridker et al en 2007[32] desarrollaron y validaron un algoritmo de predicción de eventos cardiovasculares, la escala de riesgo de Reynolds, en una población de casi 25.000 mujeres inicialmente saludables. Entre otros factores considera los niveles séricos de hs-CRP. Esta escala reclasificó entre el 40 y el 50% de las mujeres consideradas previamente de riesgo intermedio a las categorías de bajo y alto riesgo, mejorando la precisión en el cálculo del riesgo cardiovascular. Posteriormente el mismo grupo evaluó el algoritmo en una población de varones, mejorando también la predicción[33].

La PCR fue utilizada como criterio para identificar a los sujetos de alto riesgo en el estudio JUPITER[34] (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an International Trial Evaluating Rosuvastatin). En dicho estudio se comparaba la rosuvastatina versus placebo en una población de 17.800 pacientes con LDL por debajo de 130 mg/dl (límite utilizado para la indicación de tratamiento farmacológico en prevención primaria), una hs-CRP igual superior a 2 mg/L se utilizó como criterio para clasificar a los pacientes como alto riesgo. El estudio fue interrumpido antes de concluir los 2 años de seguimiento, al observarse un beneficio

significativo con el uso de rosuvastatina en la reducción del LDL (del 50%), de la PCR en un 37%, y en la reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en un 44% de riesgo relativo.

En 2003 la AHA/CDC (American Heart Association (Centres for Disease Control and Prevention Consensus)[35] publicó unas recomendaciones para la aplicación clínica de la medición de hsPCR. Ninguna era de Clase I (que deben ser indicadas) y no recomendaba el screening a toda la población con la intención de estimar el riesgo cardiovascular. Entre las recomendaciones de Clase IIa para prevención primaria, en la que habiendo conflicto de opiniones y evidencias el balance es favorable a su uso, se encuentran la determinación en sujetos clasificados como riesgo intermedio (10-20% a 10 años) para, según el criterio médico, intensificar las medidas de prevención primaria, y que los pacientes con niveles elevados de hsPCR > 10mg/l de forma persistente sean evaluados de patología no cardiológica.

Las sociedades Europeas no han recomendado la medida de hs-CRP para establecer el riesgo cardiovascular.

PCR en prevención Secundaria

La recomendación de la AHA/CDC sobre la utilidad de medir los niveles de hsPCR en prevención secundaria es que podría ser útil como marcador independiente de pronóstico para eventos recurrentes, incluida muerte, IAM y reestenosis y como indicador de intensificación de la terapia. Aunque esta recomendación es controvertida porque el tratamiento intensivo de los pacientes que han sufrido ya un evento cardiovascular está indicada independientemente de los niveles de hsPCR. Podría ser una forma de medir la actividad de la enfermedad, monitorizar la terapia y motivar al paciente[35].

Interferón gamma (IFN- γ)

El interferón gamma (IFN- γ) es un factor activador de macrófagos producido por los linfocitos, fundamentalmente en los linfocitos T helper tipo 1 (Th1) pero también en los CD8, los natural killers (NK) y los linfocitos B. Además puede ser producido por macrófagos activados y células musculares lisas de los vasos[36].

El papel del IFN- γ en la progresión de la aterosclerosis ha sido discutido debido a la presencia de evidencias de acciones tanto proinflamatorias como antiinflamatorias. Aunque es conocido por ser una citoquina proinflamatoria puede mostrar propiedades antiinflamatorias, por lo que parece probable que pueda actuar en ambos sentidos[37].

El IFN- γ parece influir en varios aspectos de la aterogénesis como es la formación de células espumosas, la respuesta inmune adaptativa específica de los Th1 y en el desarrollo de la placa.

INF- γ y formación de células espumosas:

Inicialmente se pensó que el IFN- γ parecía inhibir la expresión de receptores basura SR-A y CD36 en los macrófagos derivados de los monocitos maduros, y por lo tanto reducía la captación de LDL modificadas[38, 39]. Esto significaba que ejercía un papel protector de la formación de las células espumosas. Otros estudios han aportado evidencias que sugieren que esta hipótesis inicial es inexacta. En primer lugar, la captación de LDL oxidada es aumentada por el IFN- γ en los macrófagos THP-1, un sistema de cultivo celular ampliamente utilizado en el estudio de los macrófagos y su relación con la aterosclerosis[40]. En segundo lugar, el IFN- γ parece aumentar la captación de LDL acetiladas en los macrófagos THP1[41] y aumentar la expresión de receptores SR-A en macrófagos THP-1 tempranamente diferenciadas y en las células musculares lisas de los vasos, así como la expresión de los receptores de las LDL oxidadas.

Además parece que el IFN- γ estimula la formación de células espumosas favoreciendo la captación de colesterol y reduciendo la excreción del mismo desde el interior al exterior de las células, desequilibrando la homeostasis del colesterol[42].

Estos hallazgos orientan más hacia un papel promotor más que preventivo de la formación de las células espumosas por parte del interferón, aunque parece que también se han identificado acciones protectoras de la aterogénesis como la supresión de la expresión de lipoproteína lipasa en los macrófagos [43](enzima que favorece la captación de LDL modificadas), y la inhibición la oxidación de LDL[44].

INF- γ y la regulación inmune:

El INF- γ regula la respuesta inmune mediante la liberación de quimioquinas y modelando la respuesta mediada por Th1.

El INF- γ estimula la liberación de diversas quimioquinas que atraen a los monocitos y los linfocitos CD4+ a la lesión aterosclerótica, estos últimos a su vez producen INF- γ [37].

Además, aumenta la expresión de moléculas de adhesión celular como la ICAM-1 y la VCAM-1, lo que favorece la infiltración monocitaria.

El INF- γ aumenta la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II en la superficie de los macrófagos, al que se unen los antígenos de la placa de ateroma que al ser reconocidos por los CD4+ producen su activación y la expansión clonal de los Th1, la liberación de INF- γ , TNF- α , entre otros.

La producción de INF- γ y TNF- α sirve para acelerar la aterogénesis, a través de su acción en los macrófagos, las células endoteliales y las células musculares lisas de la lesión aterosclerótica. El INF- γ estimula la liberación de mediadores pro-trombóticos y citoquinas pro-inflamatorias por parte de los macrófagos e inhibe la proliferación de las células endoteliales y las células musculares lisas; además favorece la respuesta celular que promueve más inflamación y la desestabilización de la placa.

Los mastocitos, participan también en el proceso aterosclerótico liberando citoquinas proinflamatorias como el INF- γ y la IL-6, y favoreciendo la expresión de proteasas que degradan la matriz celular, lo que empeora la aterosclerosis.

INF- γ y la formación de la placa de ateroma:

La formación y crecimiento de la placa de ateroma incluye varios procesos como el acúmulo de detritus celulares y de lípidos y la formación de un núcleo necrótico que resulta de la apoptosis de las células espumosas. El IFN- γ interviene en estos procesos, favoreciendo la expresión de los genes implicados en la apoptosis celular y del receptor del TNF- α [45].

En la progresión de la aterosclerosis la placa protruye en la luz del vaso lo que puede producir la ruptura del endotelio favoreciendo la liberación de factores titulares procoagulantes del núcleo de la placa. Se ha observado que en las curvaturas de los vasos en los que el endotelio es más fino hay una mayor expresión de IFN- γ [46] y además éste tiene la capacidad de adelgazar la capa fibrosa alrededor de la placa de ateroma y puede inhibir la producción de colágeno I y III producido en las células musculares lisas[47]. Además la actividad del Factor tisular, que estimula la trombosis, es aumentada por el IFN- γ .

Funciones anti-aterogénicas del INF- γ :

Puede promover acciones anti-aterogénicas al inhibir la expresión de lipoproteinlipasa en los macrófagos y la oxidación de LDL y puede aumentar la expresión de la enzima que sintetiza óxido nítrico (NO), que es un potente antioxidante celular.

Aunque en el contexto de la enfermedad aterogénica el IFN- γ actúa predominantemente como proaterogénico.

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), es producido en diversos tipos celulares, como los linfocitos T, los macrófagos, los mastocitos, las células endoteliales o los fibroblastos. Forma parte de la respuesta sistémica de la inmunidad innata a diversos estímulos como infecciones, traumas, isquemia o reperfusión[48].

La biosíntesis de TNF- α es un proceso estrechamente regulado y el TNF- α no se detecta prácticamente en el plasma de los individuos sanos.

Aunque existe un aumento del TNF- α asociado a la edad y con otros factores como la obesidad, el tabaco y las infecciones, los niveles plasmáticos observados en la isquemia o las infecciones agudas son mucho mayores[49].

La disfunción vascular mediada por TNF- α incluye alteraciones del metabolismo y función endotelial, la agregación plaquetaria y la interacción entre las células endoteliales y las células sanguíneas, y la función y proliferación de las células musculares lisas[50].

El endotelio vascular es un objetivo del TNF- α . Este factor aumenta la expresión de muchos genes proinflamatorios, procoagulantes, proliferativos y proapoptóticos[51]. Un paso inicial común a estos procesos es una disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico. El TNF- α modifica la expresión o la actividad de las óxido nítrico (NO) sintasas[52].

El TNF- α altera la vasodilatación dependiente del endotelio y cambia las características fisiológicas de la interacción de las células endoteliales y las células sanguíneas.

Además induce la expresión de moléculas de adhesión celular como la ICAM-1 y la VCAM-1 en la superficie endotelial.

El TNF- α es procoagulante porque activa el factor tisular [53]y además inhibe la fibrinólisis al reducir la actividad del activador tisular del plasminógeno (tPA)[54].

El TNF- α induce la degradación del glicocalix y aumenta la resistencia coronaria y la permeabilidad vascular, al producir una interrupción de la continuidad del endotelio[55].

Además induce la migración de las células musculares lisas de los vasos, su proliferación y apoptosis, por lo también contribuye a la progresión de la placa[56].

Las LDL oxidadas estimulan la liberación de TNF- α en los monocitos y macrófagos de forma dosis-dependiente y a su vez el TNF- α aumenta la captación de LDL a los monocitos y macrófagos formándose así un círculo vicioso.

En las últimas etapas de la aterosclerosis la remodelación vascular es acelerada por el TNF- α .

Además inhibe la lipoprotein lipasa, favoreciendo la hipertrigliceridemia, que puede promover también la aterogénesis[57].

Los niveles de TNF- α están elevados en pacientes con insuficiencia cardiaca[58]. Activa las metaloproteinasas de la matriz produciendo una dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo.

En cuanto a la enfermedad coronaria el TNF- α y la PCR mantienen su valor pronóstico de forma independiente uno del otro. TNF- α predice eventos cardiovasculares a corto plazo mientras que la PCR aporta información pronóstica a largo plazo[59].

Interleucina 10 (IL-10):

La IL-10 es considerada la interleucina anti-inflamatoria por excelencia[60]. Es secretada por los macrófagos activados y fuerza a los CD4+ a diferenciarse en T helper tipo 2 (Th2), que es considerada una respuesta ateroprotectora[61].

La IL-10 parece ser protectora desde las etapas iniciales de la aterosclerosis a las etapas más avanzadas.

Inhibe la síntesis de citoquinas proinflamatorias como IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , o el IFN- γ [62]. También disminuye la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHCII) y su capacidad de presentar antígenos. El mecanismo por el que produce estas acciones parece ser la inhibición del factor nuclear NF- κ B.

En la aterosclerosis el efecto protector de la IL-10 viene mediado fundamentalmente por la inhibición de la producción de IFN- γ [63]. Otro posible mecanismo podría ser la disminución de la expresión de las proteasas degradadoras de la matriz extracelular. También inhibe la apoptosis[64, 65], contribuyendo a la formación de placas con características morfológicas asociadas con la estabilidad.

La IL-10 parece ejercer también un efecto inhibitorio en la expresión del factor tisular y por lo tanto tiene también una acción anticoagulante[65].

Interleucina 4 (IL-4):

Aunque la IL-4 ha sido tradicionalmente considerada como una citoquina anti-inflamatoria, estudios recientes in vitro e in vivo han aportado fuertes evidencias acerca de su papel proinflamatorio en el endotelio vascular y en el desarrollo de la aterosclerosis[66].

La IL-4 es secretada por los Th2, al igual que la IL-10, que como he señalado anteriormente es considerada la citoquina anti-inflamatoria por excelencia. Sin embargo, la IL-4 induce la sobreexpresión de varios mediadores inflamatorios en las células endoteliales vasculares.

Aumenta sinérgicamente la IL-1 β , el TNF- α o la liposacaridasa; e induce la expresión de VCAM-1 en la superficie endotelial.

Además, aumenta el recambio celular endotelial a través de una apoptosis acelerada.

Interleucina 5 (IL-5):

La IL-5 parece tener el efecto opuesto que la IL-4, y desempeñar un papel protector durante la aterogénesis a través de la producción de anticuerpos protectores. La IL-5 une la respuesta inmune adaptativa y natural específica a los epítomos de las LDL oxidadas y protege frente a la aterosclerosis, en parte por la estimulación de la expansión de las IgM específicas para LDL oxidadas[67]. Estas IgM tienen la capacidad de impedir la captación de las LDL oxidadas por parte de los macrófagos y por lo tanto de limitar la formación de células espumosas.

Se ha visto en estudios in vivo con ratones que aquellos que habían recibido una médula ósea de donantes con déficit de IL-5 tenían más aterosclerosis que los que no tenían este déficit[67].

En población humana hay estudios que correlacionan los niveles de IL-5 con los niveles de anticuerpos frente a LDL oxidadas y a una disminución de aterosclerosis subclínica[68].

Interleucina 13 (IL-13):

La IL-13 es producida por los linfocitos T helper tipo 2 (Th2) al igual que la IL-4, IL-5 y la IL-10. Aunque se pensaba que la respuesta inmunológica mediada por los Th2 y sus mediadores inhibían el desarrollo de la aterosclerosis en contraposición a los Th1 y sus mediadores (IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-12 e IL-18) que aceleran el proceso, hemos visto que la IL-4 es sin embargo más proinflamatoria que antiinflamatoria. El papel de la IL-13 en la aterosclerosis está poco estudiado, pero parece estar mediado por su acción inhibitoria sobre la enzima que regula la producción de IL-1 β , que es una citoquina proinflamatoria.

Interleucina 1b (IL-1b):

La IL-1 β junto con el TNF- α favorece la expresión de la lipasa endotelial, que es una enzima que cataliza la hidrólisis de los fosfolípidos de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) favoreciendo su aclaramiento de la circulación. A su vez la lipasa endotelial favorece la producción de TNF- α e IL-1 β . La expresión de la lipasa endotelial está relacionada con los macrófagos localizados en la placa de ateroma y sus niveles plasmáticos parecen ser más elevados en individuos con aterosclerosis que en aquellos aparentemente sanos[69].

Interleucina 2 (IL-2):

La IL-2 es una citoquina proinflamatoria producida en los linfocitos Th1.

Por lo tanto, el aumento de los niveles de IL-2 podría reflejar una mayor actividad de las células Th1, en respuesta a varios antígenos que parecen desempeñar un papel en la activación inmunológica de las lesiones ateroscleróticas iniciales como las LDL oxidadas y las Hsp 60[70].

Los efectos de la IL-2 incluyen una estimulación mayor del crecimiento de las células T y su diferenciación en células efectoras. Los niveles séricos de IL-2 podrían reflejar la difusión de IL-2 desde la pared vascular donde estas células T están localizadas en la placa de ateroma, o su producción en células T CD4+ localizadas en otras partes del cuerpo.

Parece entonces que la IL-2 es más importante en las etapas iniciales del desarrollo de la aterosclerosis que el TNF- α .

Algunos estudios[71] han encontrado una asociación entre los niveles de IL-2 con el grosor de la íntima carotídea.

Interleucina 6 (IL- 6):

La IL-6 es una citoquina con un amplio rango de efectos inmunes humorales y celulares relacionados con la inflamación, la defensa contra huésped y el daño tisular. Se produce en respuesta a diversos factores como la infección, la acción de la IL-1, el IFN- γ y el TNF- α . La IL-6 es un mediador central en la fase aguda de la respuesta inmune y en la producción hepática de la PCR.

Estudios experimentales han indicado que las células endoteliales vasculares y las células musculares lisas tanto de las arterias con aneurisma como las normales producen IL-6, que se han observado transcritores de los genes de IL-6 en las lesiones ateroscleróticas y que la IL-6 puede tener efectos procoagulantes.

Además en los estudios prospectivos tanto de población aparentemente saludable como en individuos de alto riesgo indican que niveles elevados de PCR, y por lo tanto de IL-6, están asociados con el primer evento coronario y cerebrovascular[72]. Dado que la transcripción de los genes de la PCR en el hígado es estimulada por la IL-6, los niveles de PCR generalmente se correlacionan con los niveles circulantes de IL-6[73], pero como se pudo observar en el estudio ABC (Health ABC Study)[74] la asociación de ambos marcadores junto con el TNF- α era independiente respecto al riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca y como también observaron Ridker et al.[72], la IL-6 parece ser un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular independiente de la PCR.

Finalmente, los niveles de IL-6 parecen estar aumentados en los síndromes coronarios agudos[72, 75].

Moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1, y VCAM-1)

Las moléculas de adhesión son cruciales en el reclutamiento celular hacia el interior de la pared vascular. Sus formas solubles pueden identificarse en el plasma por lo que diversos estudios han asociado sus concentraciones con el riesgo de eventos cardiovasculares[76].

La molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) alcanza mayores concentraciones en sujetos sanos que sufrirán posteriormente un infarto de miocardio, aunque no parece ocurrir lo mismo con las moléculas de adhesión celular vascular (VCAM-1)[22, 77].

El estudio ARIC (Atherosclerosis in Risk Communities)[78] mostró que las concentraciones de ICAM-1 predecían los eventos coronarios y el desarrollo de aterosclerosis carotídea. Otro estudio[79] mostró que en las poblaciones con enfermedad coronaria las concentraciones de ICAM-1 y VCAM-1 eran mayores en los pacientes que experimentaron eventos cardiovasculares. Y Mutvihill et al determinaron que la VCAM-1 junto con la PCR era un predictor de futuros eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario agudo,

pero no la ICAM-1[80]. Sin embargo, el estudio PRIME evidenció que la ICAM-1 junto con la PCR, la IL6 e IL18 eran predictores tanto de síndrome coronario agudo como de angina estable[81].

Anticuerpos frente a Proteína de choque Ac Hsp60 (Ac anti- Hsp 60 totales)

Las proteínas de choque térmico (*heat shock proteins* - HSP) son una familia de proteínas que están presentes en la mayor parte de las células. Actúan como chaperones intracelulares ayudando en la correcta conformación de las proteínas así como la traslocación de oligómeros o la eliminación de proteínas dañadas de forma irreversible.

Por otra parte pueden ser segregadas y detectadas en plasma. Se ha encontrado que en diferentes enfermedades cardiovasculares, puede ser modulada su expresión tanto en plasma como en la lesión[76].

En concreto la Ac Hsp60 parece ser un marcador de aterosclerosis[70, 82]. A parte de encontrarse niveles circulantes elevados en aterosclerosis, se ha propuesto que puede estar involucrada en la inmunogenicidad de ciertas bacterias y en el estrés.

Se ha demostrado que las Ac Hsp 60 estimulan la liberación de TNF- α por parte de los macrófagos y la expresión de las moléculas de adhesión celular ICAM-1 y VCAM-1 por las células endoteliales; esto puede dirigir la respuesta inflamatoria en la pared arterial y finalmente al desarrollo de la aterosclerosis[83, 84].

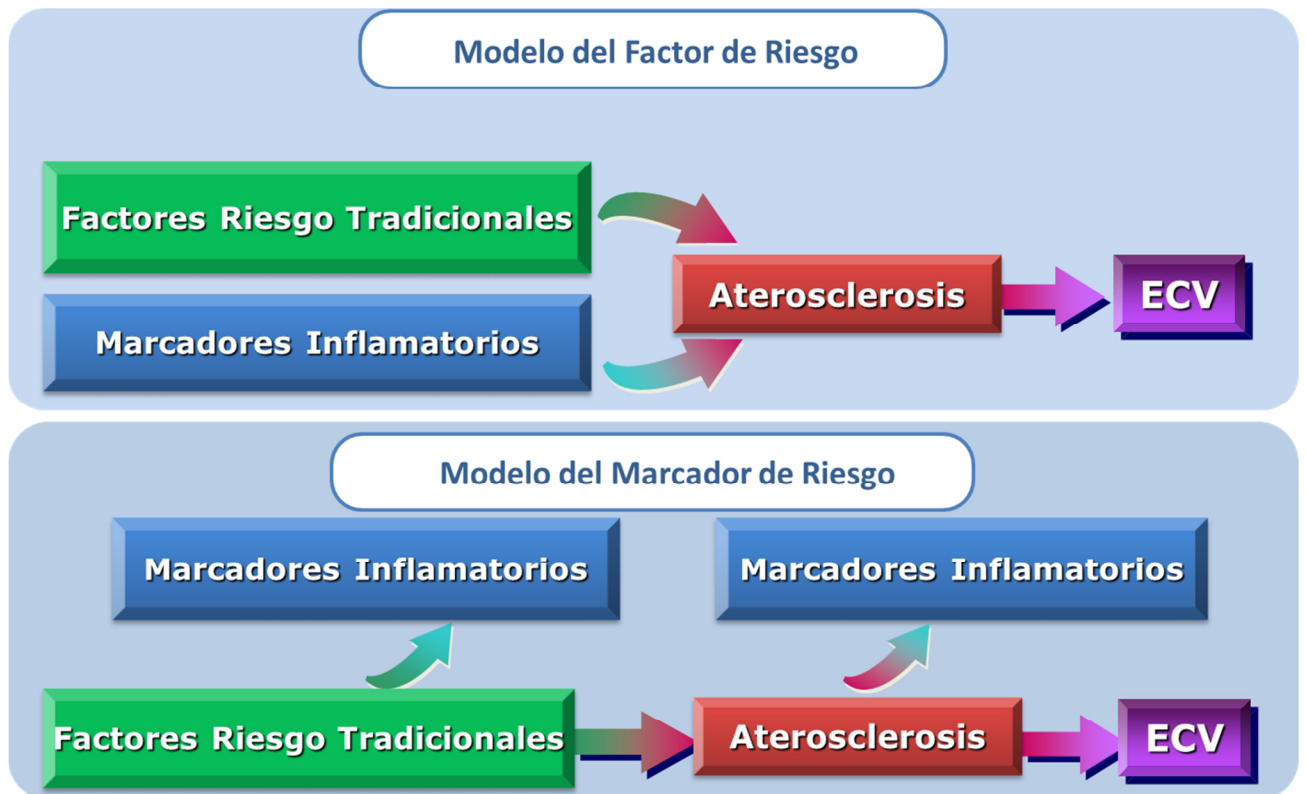
Las concentraciones de Ac Hsp60, así como los de Hsp70 están elevadas en pacientes con síndrome coronario agudo, posiblemente en relación con la necrosis del miocardio; sin embargo la Hsp70 está disminuida en pacientes con aterosclerosis[83-86].

Modelos de función de los marcadores inflamatorios en la enfermedad cardiovascular

Los marcadores inflamatorios han sido implicados en la patogenia de la enfermedad cardiovascular tanto como factor de riesgo, que actúa en el desarrollo de la aterosclerosis, así como un marcador de riesgo, resultado del proceso aterosclerótico. Es también posible que un marcador esté presente a lo largo del proceso causal y además ser un producto de las alteraciones producidas por la aterosclerosis[35]. **Ilustración 1**

*Traducido de Pearson TA, et al

Ilustración 1: Modelos de la función de los marcadores inflamatorios en la Enfermedad Cardiovascular



Bibliografia:

1. Calabro, P., E. Golia, and E.T. Yeh, *CRP and the risk of atherosclerotic events*. Semin Immunopathol, 2009. **31**(1): p. 79-94.
2. Ouchi, N., et al., *Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue*. Circulation, 2003. **107**(5): p. 671-4.
3. Calabro, P., et al., *Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(6): p. 1112-3.
4. Singh, P., et al., *Leptin induces C-reactive protein expression in vascular endothelial cells*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007. **27**(9): p. e302-7.
5. Inoue, T., et al., *Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(2): p. 239-45.
6. Hattori, Y., M. Matsumura, and K. Kasai, *Vascular smooth muscle cell activation by C-reactive protein*. Cardiovasc Res, 2003. **58**(1): p. 186-95.
7. Verma, S., et al., *A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis*. Circulation, 2002. **106**(8): p. 913-9.
8. Pasceri, V., J.T. Willerson, and E.T. Yeh, *Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells*. Circulation, 2000. **102**(18): p. 2165-8.
9. Zwaka, T.P., V. Hombach, and J. Torzewski, *C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis*. Circulation, 2001. **103**(9): p. 1194-7.
10. Klouche, M., et al., *Atherogenic properties of enzymatically degraded LDL: selective induction of MCP-1 and cytotoxic effects on human macrophages*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998. **18**(9): p. 1376-85.
11. Li, L., et al., *C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction*. Circ Res, 2004. **95**(9): p. 877-83.
12. Wang, C.H., et al., *C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle*. Circulation, 2003. **107**(13): p. 1783-90.
13. Wadham, C., et al., *High-density lipoproteins neutralize C-reactive protein proinflammatory activity*. Circulation, 2004. **109**(17): p. 2116-22.
14. Kim, S.J., et al., *Opsonization of apoptotic cells and its effect on macrophage and T cell immune responses*. Ann N Y Acad Sci, 2003. **987**: p. 68-78.
15. Yamashita, H., et al., *Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris*. Am J Cardiol, 2003. **91**(2): p. 133-6.
16. Yasojima, K., et al., *Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques*. Am J Pathol, 2001. **158**(3): p. 1039-51.
17. Szalai, A.J., et al., *Complement-dependent acute-phase expression of C-reactive protein and serum amyloid P-component*. J Immunol, 2000. **165**(2): p. 1030-5.
18. Cirillo, P., et al., *C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation*. Cardiovasc Res, 2005. **68**(1): p. 47-55.
19. Singh, U., S. Devaraj, and I. Jialal, *C-reactive protein decreases tissue plasminogen activator activity in human aortic endothelial cells: evidence that C-reactive protein is a procoagulant*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(10): p. 2216-21.
20. Verma, S., et al., *C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease*. Circulation, 2004. **109**(17): p. 2058-67.
21. Ridker, P.M., et al., *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men*. N Engl J Med, 1997. **336**(14): p. 973-9.

22. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women*. N Engl J Med, 2000. **342**(12): p. 836-43.
23. Blankenberg, S., et al., *Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project*. Circulation, 2010. **121**(22): p. 2388-97.
24. Ballantyne, C.M., et al., *Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. Circulation, 2004. **109**(7): p. 837-42.
25. Pai, J.K., et al., *Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women*. N Engl J Med, 2004. **351**(25): p. 2599-610.
26. Koenig, W., et al., *C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992*. Circulation, 1999. **99**(2): p. 237-42.
27. Danesh, J., et al., *C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease*. N Engl J Med, 2004. **350**(14): p. 1387-97.
28. Cushman, M., et al., *C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study*. Circulation, 2005. **112**(1): p. 25-31.
29. Ridker, P.M., et al., *Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events*. N Engl J Med, 2002. **347**(20): p. 1557-65.
30. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women*. Circulation, 2003. **107**(3): p. 391-7.
31. Pradhan, A.D. and P.M. Ridker, *Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis?* Eur Heart J, 2002. **23**(11): p. 831-4.
32. Ridker, P.M., et al., *Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score*. Jama, 2007. **297**(6): p. 611-9.
33. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men*. Circulation, 2008. **118**(22): p. 2243-51, 4p following 2251.
34. Ridker, P.M., et al., *Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein*. N Engl J Med, 2008. **359**(21): p. 2195-207.
35. Pearson, T.A., et al., *Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association*. Circulation, 2003. **107**(3): p. 499-511.
36. Leon, M.L. and S.H. Zuckerman, *Gamma interferon: a central mediator in atherosclerosis*. Inflamm Res, 2005. **54**(10): p. 395-411.
37. McLaren, J.E. and D.P. Ramji, *Interferon gamma: a master regulator of atherosclerosis*. Cytokine Growth Factor Rev, 2009. **20**(2): p. 125-35.
38. Nakagawa, T., et al., *Oxidized LDL increases and interferon-gamma decreases expression of CD36 in human monocyte-derived macrophages*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998. **18**(8): p. 1350-7.
39. Geng, Y.J. and G.K. Hansson, *Interferon-gamma inhibits scavenger receptor expression and foam cell formation in human monocyte-derived macrophages*. J Clin Invest, 1992. **89**(4): p. 1322-30.

40. Wuttge, D.M., et al., *CXCL16/SR-PSOX is an interferon-gamma-regulated chemokine and scavenger receptor expressed in atherosclerotic lesions*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. **24**(4): p. 750-5.
41. Reiss, A.B., et al., *Interferon-gamma impedes reverse cholesterol transport and promotes foam cell transformation in THP-1 human monocytes/macrophages*. *Med Sci Monit*, 2004. **10**(11): p. BR420-5.
42. Mead, J.R. and D.P. Ramji, *The pivotal role of lipoprotein lipase in atherosclerosis*. *Cardiovasc Res*, 2002. **55**(2): p. 261-9.
43. Jonasson, L., et al., *Interferon-gamma inhibits lipoprotein lipase in human monocyte-derived macrophages*. *Biochim Biophys Acta*, 1990. **1053**(1): p. 43-8.
44. Fong, L.G., T.S. Albert, and S.E. Hom, *Inhibition of the macrophage-induced oxidation of low density lipoprotein by interferon-gamma*. *J Lipid Res*, 1994. **35**(5): p. 893-904.
45. Inagaki, Y., et al., *Interferon-gamma-induced apoptosis and activation of THP-1 macrophages*. *Life Sci*, 2002. **71**(21): p. 2499-508.
46. Gimbrone, M.A., Jr., *Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis*. *Am J Pathol*, 1999. **155**(1): p. 1-5.
47. Hansson, G.K. and P. Libby, *The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword*. *Nat Rev Immunol*, 2006. **6**(7): p. 508-19.
48. Kleinbongard, P., G. Heusch, and R. Schulz, *TNF-alpha in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure*. *Pharmacol Ther*. **127**(3): p. 295-314.
49. Bruunsgaard, H., M. Pedersen, and B.K. Pedersen, *Aging and proinflammatory cytokines*. *Curr Opin Hematol*, 2001. **8**(3): p. 131-6.
50. McKellar, G.E., et al., *Role for TNF in atherosclerosis? Lessons from autoimmune disease*. *Nat Rev Cardiol*, 2009. **6**(6): p. 410-7.
51. Bergh, N., et al., *Influence of TNF-alpha and biomechanical stress on endothelial anti- and prothrombotic genes*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009. **385**(3): p. 314-8.
52. Neumann, P., N. Gertzberg, and A. Johnson, *TNF-alpha induces a decrease in eNOS promoter activity*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004. **286**(2): p. L452-9.
53. Gebhard, C., et al., *Guggulsterone, an anti-inflammatory phytosterol, inhibits tissue factor and arterial thrombosis*. *Basic Res Cardiol*, 2009. **104**(3): p. 285-94.
54. Chia, S., et al., *Intra-arterial tumor necrosis factor-alpha impairs endothelium-dependent vasodilatation and stimulates local tissue plasminogen activator release in humans*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003. **23**(4): p. 695-701.
55. Chappell, D., et al., *TNF-alpha induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin*. *Basic Res Cardiol*, 2009. **104**(1): p. 78-89.
56. Goetze, S., et al., *TNF-alpha-induced migration of vascular smooth muscle cells is MAPK dependent*. *Hypertension*, 1999. **33**(1 Pt 2): p. 183-9.
57. Branen, L., et al., *Inhibition of tumor necrosis factor-alpha reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. **24**(11): p. 2137-42.
58. Levine, B., et al., *Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure*. *N Engl J Med*, 1990. **323**(4): p. 236-41.
59. Tuomisto, K., et al., *C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. A population-based, prospective study*. *Thromb Haemost*, 2006. **95**(3): p. 511-8.
60. de Vries, J.E., *Immunosuppressive and anti-inflammatory properties of interleukin 10*. *Ann Med*, 1995. **27**(5): p. 537-41.
61. Frostegard, J., et al., *Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines*. *Atherosclerosis*, 1999. **145**(1): p. 33-43.

62. de Waal Malefyt, R., et al., *Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes*. J Exp Med, 1991. **174**(5): p. 1209-20.
63. Andersson, J., P. Libby, and G.K. Hansson, *Adaptive immunity and atherosclerosis*. Clin Immunol. **134**(1): p. 33-46.
64. Cohen, S.B., et al., *Interleukin-10 rescues T cells from apoptotic cell death: association with an upregulation of Bcl-2*. Immunology, 1997. **92**(1): p. 1-5.
65. Ramani, M., et al., *Interleukin-10 inhibits endotoxin-induced tissue factor mRNA production by human monocytes*. FEBS Lett, 1993. **334**(1): p. 114-6.
66. Lee, Y.W., et al., *Interleukin-4, Oxidative Stress, Vascular Inflammation and Atherosclerosis*. Biomol Ther (Seoul). **18**(2): p. 135-144.
67. Binder, C.J., et al., *IL-5 links adaptive and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis*. J Clin Invest, 2004. **114**(3): p. 427-37.
68. Sampi, M., et al., *Plasma interleukin-5 levels are related to antibodies binding to oxidized low-density lipoprotein and to decreased subclinical atherosclerosis*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(17): p. 1370-8.
69. Huang, J., et al., *Role of endothelial lipase in atherosclerosis*. Transl Res. **156**(1): p. 1-6.
70. Xu, Q., et al., *Serum soluble heat shock protein 60 is elevated in subjects with atherosclerosis in a general population*. Circulation, 2000. **102**(1): p. 14-20.
71. Elkind, M.S., et al., *Interleukin-2 levels are associated with carotid artery intima-media thickness*. Atherosclerosis, 2005. **180**(1): p. 181-7.
72. Ridker, P.M., et al., *Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men*. Circulation, 2000. **101**(15): p. 1767-72.
73. Shah, P.K., *Circulating markers of inflammation for vascular risk prediction: are they ready for prime time*. Circulation, 2000. **101**(15): p. 1758-9.
74. Cesari, M., et al., *Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study*. Circulation, 2003. **108**(19): p. 2317-22.
75. Ikonomidis, I., et al., *Multimarker approach in cardiovascular risk prediction*. Dis Markers, 2009. **26**(5-6): p. 273-85.
76. Martin-Ventura, J.L., et al., *Biomarkers in cardiovascular medicine*. Rev Esp Cardiol, 2009. **62**(6): p. 677-88.
77. Ridker, P.M., et al., *Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men*. Lancet, 1998. **351**(9096): p. 88-92.
78. Hwang, S.J., et al., *Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study*. Circulation, 1997. **96**(12): p. 4219-25.
79. Blankenberg, S., et al., *Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease*. Circulation, 2001. **104**(12): p. 1336-42.
80. Mulvihill, N.T., et al., *Risk stratification in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction using soluble cell adhesion molecules*. Heart, 2001. **85**(6): p. 623-7.
81. Empana, J.P., et al., *Contribution of novel biomarkers to incident stable angina and acute coronary syndrome: the PRIME Study*. Eur Heart J, 2008. **29**(16): p. 1966-74.
82. Pockley, A.G., et al., *Circulating heat shock protein 60 is associated with early cardiovascular disease*. Hypertension, 2000. **36**(2): p. 303-7.
83. Chen, W., et al., *Human 60-kDa heat-shock protein: a danger signal to the innate immune system*. J Immunol, 1999. **162**(6): p. 3212-9.
84. Kol, A., et al., *Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase expression*. Circulation, 1998. **98**(4): p. 300-7.

85. Dybdahl, B., et al., *Myocardial ischaemia and the inflammatory response: release of heat shock protein 70 after myocardial infarction*. *Heart*, 2005. **91**(3): p. 299-304.
86. Zhang, X., et al., *Elevated heat shock protein 60 levels are associated with higher risk of coronary heart disease in Chinese*. *Circulation*, 2008. **118**(25): p. 2687-93.